

Западно-Казахстанский Государственный Медицинский Университет
имени Марата Оспанова

Эффективность терапии зафирлукастом больных хронической астмой осложненной с ХК

Выполнила Сарсенова Айгуль

Проверила Кошмаганбетова Г. К.

Актуальность

- ▶ Аллергические заболевания в настоящее время представляют серьезнейшую проблему практического здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований неуклонно растет число больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, конъюнктивитом, крапивницей, атопическим дерматитом. Эти состояния требуют активного терапевтического вмешательства, которое должно быть эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами. Поиск новых методов терапии с учетом патогенеза заболевания является актуальной проблемой медицины. В литературе все чаще обсуждается вопрос значимости лейкотриенов (ЛТ) в патогенезе аллергических заболеваний и возможность их контроля для достижения лечебного эффекта проводимой терапии. Известно, что образование медиаторов аллергического воспаления, в том числе лейкотриенов, происходит под действием различных стимулов: аллергенов, стресса, неспецифических факторов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), инфекции и т.д.

Зафирлукаст

- ▶ Конкурентный антагонист лейкотриеновых LTC₄-, LTD₄-, LTE₄-рецепторов, которые являются составной частью медленно реагирующей субстанции анафилаксии. Подавляет сократительную активность гладкой мускулатуры дыхательных путей.
- ▶ Предотвращает вызываемые лейкотриенами эффекты: повышение проницаемости сосудов, что приводит к развитию отека дыхательных путей, и проникновение эозинофилов в дыхательные пути.
- ▶ Снижает содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в дыхательных путях, индуцированной антителами; уменьшает степень выраженности ее ранней и поздней фазы.
- ▶ реактивность бронхов при вдыхании аллергенов; уменьшает бронхоспазм, вызываемый различными факторами, в частности двуокисью серы, физической нагрузкой, холодным воздухом. Улучшает функцию легких, уменьшает выраженность симптомов бронхиальной астмы в дневное время и ночью. Не влияет на простагландиновые, тромбоксановые, гистаминовые и холинорецепторы.

Цель

- ▶ оценить эффективность терапии зафирлукастом у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой, осложненной хронической крапивницей

задачи

- ▶ Произвести литературный обзор .
- ▶ Определение групп пациентов генеральной совокупности для формирования выборки.
- ▶ Путем рандомизации распределить пациентов на 2 группы : группа пациентов принимающая зафирлукаст(антагонист лейкотриеновых рецепторов) и группа пациентов принимающая плацебо.

Дизайн

- ▶ Рандомизированное контролируемое исследование, закрытое простое слепое

Выборка

- ▶ Простая случайная
- ▶ Исследование проводилось на аллергологическом отделении ЖД больницы г Актобе
- ▶ Сначала все пациенты, состоящие на учете были пронумерованы от 1 до 150, затем при помощи генератора случайных чисел в компьютере были отобраны 60 пациентов в возрасте 18-55 лет.
- ▶ И созданы 2 группы(1:1)
- ▶ 1 группа: базисная терапия + зафирлукаст
- ▶ 2 группа: базисная терапия + плацебо

- ▶ диагноз крапивница и степень тяжести заболевания устанавливались на основании соответствующих критериев, изложенных в национальном согласительном документе «Крапивница и ангиоотек» . Диагноз бронхиальная астма установлен в соответствии с Международным консенсусом по диагностике и терапии БА (Джина)
- ▶ При поступлении пациентов в аллергологическое отделение проводилось комплексное клиничко-лабораторное и аллерго-иммунологическое обследование. Оценка клинических симптомов БА и ХК проводилась до включения в исследование и через 6 и 12 месяцев после терапии зафирлукастом. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА проводилось на спирографе «MicroLab» с компьютерным программным обеспечением, определялись: объем форсированного выдоха в секунду (ОФВ1), пиковая скорость выдоха (ПСВ), суточный разброс ПСВ. Клинические показатели оценивались в баллах. По совокупности клинических и функциональных показателей для статистической обработки данных контроль БА определялся в баллах у каждого пациента: полный контроль - 1 балл, хороший контроль - 2 балла, отсутствие контроля - 3 балла (клинические критерии контроля БА в соответствии с Джиной, 2008) [19]. Оценка клинических показателей контроля БА сопоставлялась с результатами астма-контроль теста (АСТ-тест). Каждому пациенту предлагалось ответить на вопросы АСТ-теста и оценить ответы в баллах. Интерпретация АСТ-теста осуществлялась в баллах: полный контроль - >20 баллов, частичный контроль - 16-19 баллов, отсутствие контроля - ≤15 баллов.
- ▶ Все пациенты с БА, включенные в исследование получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в соответствии с тяжестью течения.
- ▶ Зафирлукаст назначался в дозе 20 мг ежедневно, на ночь в течение 6 месяцев в дополнение к стандартной базисной терапии.
- ▶ Суммарные лейкотриены C4D4E4 и лейкотриен B4 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА)

Критерии включения

- ▶ Возраст от 18 до 60 лет
- ▶ установленный диагноз инфекционно-зависимая БА, осложненная хронической крапивницей
- ▶ наличие в анамнезе непереносимости НПВП, низкая эффективность базисной терапии антигистаминными препаратами 2 поколения
- ▶ Стадия I, II, III легкая, персистирующая, средняя тяжесть
- ▶ Фаза обострения и ремиссии

Критерии исключения

- ▶ Возраст до 18 лет и выше 60 лет
- ▶ беременность, период лактации
- ▶ Повышенная чувствительность к любому компонентов из препарата
- ▶ печеночная недостаточность, цирроз печени

Этические аспекты

- ▶ Информированное согласие с полным раскрытием всей необходимой информацией (на понятном языке, согласие написано на 2 языках - казахском и русском), крупный шрифт
- ▶ Имеют право отказаться на любой стадии исследования
- ▶ Действие в интересах пациента
- ▶ Полезность для пациента и общества

Исследовательский вопрос

- ▶ Эффективен ли прием препарата Зафирлукаст для снижения выраженных клинических симптомов при лечении БА осложненный С хронической крапивницей?

PICO

P:больные с БА осложненный с ХК

I:базисная терапия+зафирлукаст

C:базисная терапия+ плацебо

O:снижение выраженных клинических симптомов, частоты рецидивов. улучшение легочной функции

Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma.

Chauhan BF^{1,2,3,4}, Jeyaraman MM³, Singh Mann A³, Lys J³, Abou-Setta AM³, Zarychanski R^{3,5,6,7}, Ducharme FM^{4,8,9}.

Author information

Abstract

BACKGROUND:

Asthma management guidelines recommend low-dose inhaled corticosteroids (ICS) as first-line therapy for adults and adolescents with persistent asthma. The addition of anti-leukotriene agents to ICS offers a therapeutic option in cases of suboptimal control with daily ICS.

OBJECTIVES:

To assess the efficacy and safety of anti-leukotriene agents added to ICS compared with the same dose, an increased dose or a tapering dose of ICS (in both arms) for adults and adolescents 12 years of age and older with persistent asthma. Also, to determine whether any characteristics of participants or treatments might affect the magnitude of response.

SEARCH METHODS:

We identified relevant studies from the Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials, which is derived from systematic searches of bibliographic databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, PsycINFO, the Allied and Complementary Medicine Database (AMED), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and the trial registries clinicaltrials.gov and ICTRP from inception to August 2016.

SELECTION CRITERIA:

We searched for randomised controlled trials (RCTs) of adults and adolescents 12 years of age and older on a maintenance dose of ICS for whom investigators added anti-leukotrienes to the ICS and compared treatment with the same dose, an increased dose or a tapering dose of ICS for at least four weeks.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS:

We used standard methods expected by Cochrane. The primary outcome was the number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (except when both groups tapered the dose of ICS, in which case the primary outcome was the % reduction in ICS dose from baseline with maintained asthma control). Secondary outcomes included markers of exacerbation, lung function, asthma control, quality of life, withdrawals and adverse events.

MAIN RESULTS:

We included in the review 37 studies representing 6128 adult and adolescent participants (most with mild to moderate asthma). Investigators in these studies used three leukotriene receptor antagonists (LTRAs): montelukast (n = 24), zafirlukast (n = 11) and pranlukast (n = 2); studies lasted from four weeks to five years. Anti-leukotrienes and ICS versus same dose of ICS of 16 eligible studies, 10 studies, representing 2364 adults and adolescents, contributed data. Anti-leukotriene agents given as adjunct therapy to ICS reduced by half the number of participants with exacerbations requiring oral corticosteroids (risk ratio (RR) 0.50, 95% confidence interval (CI) 0.29 to 0.86; 815 participants; four studies; moderate quality); this is equivalent to a number needed to treat for additional beneficial outcome (NNTB) over six to 16 weeks of 22 (95% CI 16 to 75). Only one trial including 368 participants reported mortality and serious adverse events, but events were too infrequent for researchers to draw a conclusion. Four trials reported all adverse events, and the pooled result suggested little difference between groups (RR 1.06, 95% CI 0.92 to 1.22; 1024 participants; three studies; moderate quality). Investigators noted between-group differences favouring the addition of anti-leukotrienes for morning peak expiratory flow rate (PEFR), forced expiratory volume in one second (FEV₁), asthma symptoms and night-time awakenings, but not for reduction in β_2 -agonist use or evening PEFR. Three trials reported no deaths among 834 participants. Anti-leukotrienes and ICS versus tapering dose of ICS Seven studies, representing 1150 adults and adolescents, evaluated the combination of anti-leukotrienes and tapering-dose of ICS compared with tapering-dose of ICS alone and contributed data. Serious adverse events occurred more frequently among those taking anti-leukotrienes plus tapering ICS than in those taking tapering doses of ICS alone (RR 2.44, 95% CI 1.52 to 3.92; 621 participants; two studies; moderate quality), but deaths were too infrequent for researchers to draw any conclusions about mortality.

AUTHORS' CONCLUSIONS:

For adolescents and adults with persistent asthma, with suboptimal asthma control with daily use of ICS, the addition of anti-leukotrienes is beneficial for reducing moderate and severe asthma exacerbations and for improving lung function and asthma control compared with the same dose of ICS. Scarce available evidence does not support anti-leukotrienes as an ICS sparing agent, and use of LTRAs was not associated with increased risk of withdrawals or adverse effects, with the exception of an increase in serious adverse events when the ICS dose was tapered.

Исследовательский вопрос по статье

- ▶ Является ли добавление анти-лейкотриена к ингаляционному кортикостероиду эффективнее, чем использование только ингаляционного кортикостероида для персистирующей астмы?

PICO

P:больные с персистирующей
БА

I:Анти-лейкотриены +ИГКС

C:ИГКС

O:эффективность добавления анти-
лейкотриена к ИГКС

Дизайн исследования по статье

► Систематический обзор, мета анализ

рассмотрели вопрос о включении рандомизированных контролируемых исследований (RCT) для проектирования параллельной группы, включая взрослых и подростков с астмой, которые сравнивали анти-лейкотриены, добавленные к ICS, по сравнению с ICS.

Типы участников

Взрослым и подросткам 12 лет и старше с астмой, которые принимали стабильную поддерживающую дозу ICS.

Виды вмешательств

Группа вмешательства

Сочетание пероральных анти-лейкотриенов (ингибиторов синтеза лейкотриенов или антагонистов рецепторов лейкотриенов) с фиксированными или сужающимися дозами ICS. Следователи должны были провести вмешательство в течение как минимум четырех недель.

Контрольная группа

ICS в одной дозе при более высокой дозе, чем в группе вмешательства или в сужающихся дозах (как в группах вмешательства, так и в контрольной группе).

В этом обзоре мы рассмотрели следующие три сравнения.

Анти-лейкотриены и ICS против идентичной дозы ICS.

Анти-лейкотриены и ICS против более высокой дозы ICS.

Анти-лейкотриены и суженные дозы ICS в сравнении с сужающимися дозами ICS (протокол сужения).

Критерии включения

- ▶ Взрослым и подросткам 12 лет и старше с астмой, которые принимали стабильную поддерживающую дозу ICS.

Критерии исключения

- ▶ Не написано

15. Kowalski M.L. Aspirin sensitive rhinosinusitis and asthma// Allergy proceedings : the official journal of regional and state allergy societies. - 1995. - № 16(2). - p. 77-80.
16. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., et al. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alteration in urticaria end asthma// The Journal of allergy and clinical immunology. - 2004. - № 113(4), p. 771-775.
17. Micheletto C., Tognella S., Visconti M., et al. Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics// Respiratory medicine. - 2006. - № 100(12). - p. 2144-2150.
18. O'Byrne P.M., Gauvreau G.M., Murphy D.M. Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma// J Allergy Clin Immunol/ - 2009. - № 110(3). - p. 397-403.
19. Riccioni G., Della Vecchia R., Menna V. et al. Antileukotrienes in the therapy of bronchial asthma// Recenti progressi in medicina. - 2003. - № 94(11). - p. 509-515.
20. Tintinger G.R., Feldman C., Theron A.J. et al. Montelukast: more than a cysteinyl leukotriene receptor antagonist?// TheScientificWorldJournal [electronic resource]. - 2010. - № 10. - p. 2403-2413.
21. Wenzel S.E. The role of leukotrienes in asthma// Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. - 2003. - № 69(2-3). - p. 145-155.
22. Zeitz H.J. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome// Clinics in chest medicine. - 1988. - № 9(4). - p. 567-576.
23. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study// J Allergy Clin Immunol. - 2002. - № 109(3). - p.484-492.